

Patent Literature Info

Application Number	94112257
Publication Number	1105994
Approval Number	1035672
Application Date	1994.08.08
Publication Date	1995.08.02
Approval Pub. Date	
Granted Patent Date	
Granted Pub. Date	1997.08.20
Title	Preparation method of 3-(methyl-imidazolyl) methyl-tetrahydro-carbazolone
Intl. Class. Nr.	C07D233/64; C07D209/86
CaTegory Class. Nr.	18D; 16D
PRiority Data	
COuntry & City Code	31
Applicant(s) Name	Shanghai Medical Univ.; Shanghai Medical Univ.
Postal Code	(200032)
Inventor(s) Name	Dong Jichang; Dong Jichang
Attorney & Agent	WU GUIQIN
Agency Code	31116The Patent Agency of Shanghai Medical University
Agency Address	(200032)No.138 Medical College Road, Shanghai
Microfiche Nr.	
Legal Status	Granted patent
Finishing result	
Document Page(s)	004
Figure Page(s)	
Amount of claim(s)	003
Abstract	The process for preparing a medical heterocyclic compound, 3-(methyl imidazolyl) methyl-tetrahydro-carbazolone features one-pass reaction simplified technology, low cost and high yield.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94112257.3

[51]Int.Cl⁶

C07D233 / 64

[43]公开日 1995 年 8 月 2 日

[22]申请日 94.8.8

[71]申请人 上海医科大学

地址 200032上海市医学院路138号

[72]发明人 董纪昌

[74]专利代理机构 上海医科大学专利事务所

代理人 吴桂琴

C07D209 / 86

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 3-(甲基咪唑基)甲基-四氢-吡啶酮新的制备方法

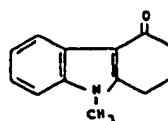
[57]摘要

本发明涉及一种医药用杂环化合物新的制备方法。

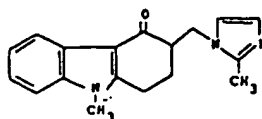
本发明是用化学结构式 (II) 为原料, 一步反应,

制备化学结构式 (I) 的化合物的方法。

本发明所涉及的方法, 缩短了反应步骤, 简化了工序, 减少了操作程序, 降低成本, 提高得率, 有利于工业生产。



a0

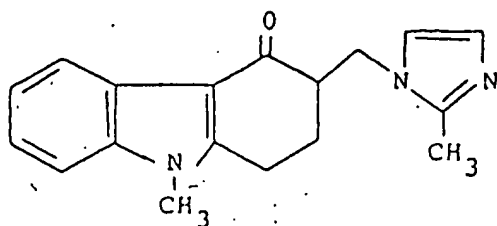


ω

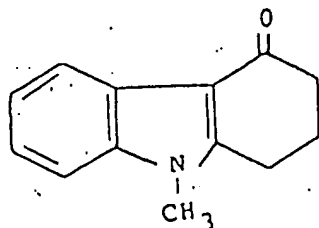
(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

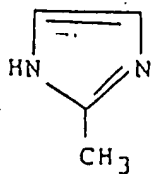
1 一种制备式 (I) 化合物《3 - (甲基咪唑基) 甲基 - 四氢 - 吡唑酮新的制备方法》的方法,



其特征是用式 (II) 的化合物为原料,



在仲胺类或它的盐和甲醛溶液或它的聚合物作用下, 与式 (III) 的化合物或它的盐进行反应, 生成式 (I) 的化合物。



2 根据权利要求(1)的方法, 用式 (II) 的化合物与反应物直接进行反应; 或用无机酸、有机酸; 或用酸性离子交换树脂作催化剂进行反应。

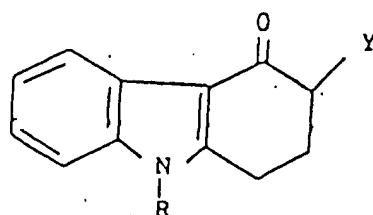
3 根据权利要求(1)的方法, 其反应在极性或非极性的有机溶剂中进行。

说明书

3 - (甲基咪唑基) 甲基 - 四氢 - 吡唑酮新的制备方法

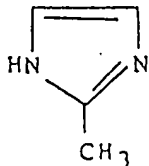
本发明是一种医药用杂环化合物新的制备方法。

已有文献报道 (Eur. J. Cancer Cim Oncol Vol. 25, Suppl 1 pp s61; 中国医药工业杂志, 1993, 24 (4), 145), 是用通式 IV 化合物为原料,

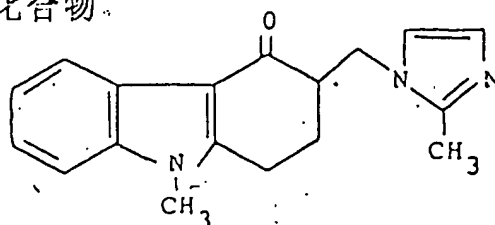


(式中 $R=H, -CH_3$; Y 表示一个活性取代基)

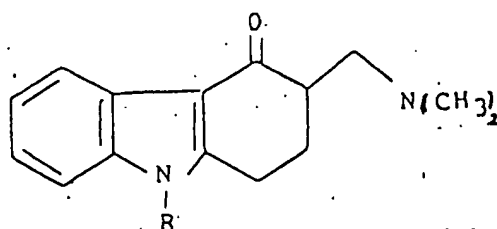
与式 (III) 2-甲基咪唑或其盐反应,



制备成式 (I) 化合物。

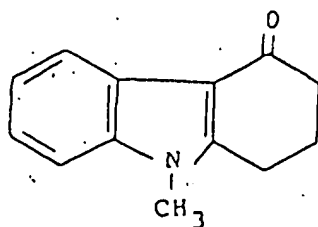


若通式 IV 中 $Y = -CH_2N(CH_3)_2$, 即式 (V) 的化合物。



(式中 $R=H, -CH_3$)

已有文献报道制备式 (V) 化合物的方法 (J. Med. Chem., Vol16, No. 8, P875, 1972), 是用式 (II) 的化合物



与盐酸甲胺和多聚甲醛反应制备成式 V 的化合物。

本发明提供一种《3 - (甲基咪唑基) 甲基 - 四氢 - 咪唑酮新的制备方法》，式 (I) 化合物的制备可以不通过有一个活性取代基的式 (IV) 化合物，而是用没有 Y 活性取代基的式 (II) 化合物。用式 (II) 化合物与仲胺类或它的盐、甲醛溶液或它的聚合物及式 (III) 2 - 甲基咪唑或它的盐直接一步反应制备成式 (I) 的化合物。本发明新的制备方法在生产上可缩短反应步骤，简化溶剂萃取分离，分步精制纯化等工序，由此，减少了溶剂的用量40%，降低了生产成本，而且产量提高30%左右。用酸性离子交换树脂催化此类反应是一种新的方法，反应条件缓和，而且可方便地用过滤方法从反应体系中除去，生成的产物颜色较浅，容易精制纯化。

在本发明所涉及的方法中，仲胺类用通式为 R_1R_2NH 表示： R_1R_2 可以相同或者不相同，各代表低级烷基、芳基或芳烷基，或 R_1 和 R_2 和氮原子一起相互连结成一个 5 个原子或 6 个原子的环。其中以盐酸二甲胺为好。

在本发明所涉及的方法中，甲醛溶液或它的聚合物，其中以多聚甲醛为好。

在本发明所涉及的方法中，用极性或非极性溶剂，包括醇（甲醇、乙醇等低级脂肪醇）；酮（丙酮、甲乙酮等）；酯（醋酸乙酯）；酰胺（二甲基甲酰胺）；卤代链烷烃（氯仿、二氯甲烷等）；或它们的混合物。其中以醇类为好。

在本发明所涉及的方法中，用无机酸（盐酸、磷酸、硫酸等）；有机酸（甲酸、乙酸、丙酸等），或用离子交换树脂（磺酸型、羧酸型、磷酸型）进行催化。其中以磺酸型离子交换树脂催化为好。用离子交换树脂进行催化，反应后能方便地用过滤方法除去，便于生产操作，且反应液的颜色较浅，容易精制纯化。

在本发明所涉及的方法中，反应温度可选择在20-140℃范围内进行。其中以80-130℃为好。反应时间在80-200小时，其中以100-150小时为好。

本发明制备成式（I）的化合物用常规成盐的方法，用盐酸在溶剂中制备成式（I）含结晶水的盐酸盐。该化合物可用于治疗肿瘤病人由于化疗、放疗引起的恶心、呕吐的副作用。

下列实例说明本发明。但本发明不受实例所限制，温度用摄氏度（℃）表示。熔点测定用毛细管法。

实例1：

2,3-二氢-9-甲基-1H-咪唑-4-酮（式Ⅱ）3.0克、多聚甲醛3.0克、盐酸二甲胺6.0克、2-甲基咪唑3.0克及732型号离子交换树脂6.0克于138毫升乙醇中，加热搅拌反应。加热温度在50-140℃范围内。反应时间在80-200小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式（I）化合物1.8克，熔点229-30℃。

实例2：

式（Ⅱ）化合物1.0克、多聚甲醛1.0克、盐酸二甲胺2.0克、2-甲基咪唑1.0克、浓盐酸1.0毫升于46毫升乙醇中，加热搅拌反应。加热温度在50-140℃范围内，反应时间在80-200小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式（I）化合物0.4克，熔点230-31℃。

实例 3：

式 (Ⅱ) 化合物 0.6 克、多聚甲醛 1.0 克、盐酸二甲胺 2.0 克、2 - 甲基咪唑 0.5 克于 23 毫升乙醇中，加热温度在 50-140 °C 范围内，反应时间在 80-200 小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式 (I) 化合物 0.1 克，熔点 229-30 °C。

实例 4：

式 (I) 化合物 0.1 克、异丙醇 7 毫升，在室温搅拌状态下，逐渐滴加浓盐酸 10 滴。继续搅拌 2 小时，抽滤干燥，得式 (I) 化合物含结晶水盐酸盐白色结晶 0.1 克，熔点 175-6 °C。

Chinese Patent 94 112257 (CN 1105994A)

(The patent disclosed a process for preparing compound **I** features one-pass reaction simplified technology, low cost and high yield).

Example 1:

A mixture of 3.0 g compound **II**, 3.0 g paraformaldehyde, 6.0 g dimethyl amine HCl salt, 3.0 g compound **III** and 6.0 g ion-exchange resin (type 782) in 138ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140⁰C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 1.8 g compound **I** was obtained with mp. 229-230⁰C.

Example 2:

A mixture of 1.0 g compound **II**, 1.0 g paraformaldehyde, 2.0 g dimethyl amine HCl salt, 1.0 g compound **III** and 1.0 ml concentrated HCl in 46 ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140⁰C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 0.4 g compound **I** was obtained with mp. 230-231⁰C.

Example 3:

A mixture of 0.5 g compound **II**, 1.0 g paraformaldehyde, 2.0 g dimethyl amine HCl salt, 0.5 g compound **III** in 23 ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140⁰C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 0.1 g compound **I** was obtained with mp. 229-230⁰C.

Example 4:

A mixture of 0.1 g compound **I** in 7 ml isopropanol was stirred at room temperature. 10 drops concentrated HCl was added dropwise. After further stirring for 2 hours it was concentrated to obtain a white crystal of compound **I** HCl salt, hydrate (0.1 g, mp. 175-6⁰C).